

A correlação entre procedimentos assistenciais invasivos e a ocorrência de sepse neonatal

The correlation between invasive care procedures and the occurrence of neonatal sepsis

Flávia do Valle Andrade Medeiros¹

Valdecyr Herdy Alves¹

Cristina Ortiz Sobrinho Valeti¹

Eny Dórea Paiva¹

Diego Pereira Rodrigues¹

Descritores

Sepse; Recém-nascido; Recém-nascido de muito baixo peso; Unidades de terapia intensiva neonatal; Enfermagem materno-infantil

Keywords

Sepsis; Infant, newborn; Infant, very low birth weight; Intensive care units, neonatal; Maternal-child nursing

Submetido

2 de Julho de 2016

Aceito

26 de Setembro de 2016

Autor correspondente

Diego Pereira Rodrigues
Miguel de Frias street, 9,
24220-900, Niterói, RJ, Brasil.
diego.pereira.rodrigues@gmail.com

DOI

<http://dx.doi.org/10.1590/1982-0194201600079>

Resumo

Objetivo: Correlacionar os procedimentos assistenciais invasivos realizados nos recém-nascidos de muito baixo peso com a ocorrência de *sepse* neonatal.

Métodos: Estudo de coorte retrospectivo, longitudinal, por meio de pesquisa de dados secundários, durante os anos de 2008-2012. As características dos recém-nascidos foram analisadas pelo teste de *Mann-Whitney* (médias) e o teste do qui quadrado para comparação de frequências. Todas as variáveis com significância de $p < 0,20$ na análise bivariada compuseram um modelo de regressão logística.

Resultados: Os dados demonstraram quatorze recém-nascidos com episódio de *sepse* tardia. A idade gestacional média foi de trinta semanas. Gênero feminino e parto cesáreo foram os mais frequentes. O peso de nascimento e o uso do cateter umbilical arterial explicaram a ocorrência de *sepse*, tendo este oferecido 8,5 vezes maior risco para o desfecho.

Conclusão: Acessos vasculares necessitam rigor nas técnicas de inserção e manuseio para a melhoria dos indicadores de saúde.

Abstract

Objective: To correlate the invasive care procedures applied to very-low-birth-weight infants with the occurrence of neonatal sepsis.

Methods: Retrospective, longitudinal cohort study undertaken through the investigation of secondary data between 2008 and 2012. The infants' characteristics were analyzed by means of the Mann-Whitney test (means) and the chi-square test to compare frequencies. All variables with significance of $p < 0.20$ in the bivariate analysis were included in a logistic regression model.

Results: The data demonstrated fourteen infants with an episode of late sepsis. The mean gestational age was 30 weeks. Female gender and cesarean birth were the most frequent. The birth weight and the use of an arterial umbilical catheter explained the occurrence of sepsis, offering an 8.5 times higher risk for the outcome.

Conclusion: Vascular accesses need start insertion and handling techniques to improve the health indicators.



¹Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Conflitos de interesse: não há conflitos de interesse a declarar.

Introdução

Os recém-nascidos de muito baixo peso (RNMBP) em sua maioria são pré-termo e constituem um grupo heterogêneo, compreendido entre a faixa que varia de 28-29 semanas até 32-33 semanas de idade gestacional.⁽¹⁾ A ocorrência de infecção é maior nesta população alvo em virtude de fatores de risco intrínsecos (relacionados à imaturidade no desenvolvimento do sistema imunológico e às ineficientes barreiras de pele e mucosa) e extrínsecos (exposição ao ambiente hospitalar, manipulação da equipe de saúde, antibióticos, nutrição parenteral e dispositivos invasivos).^(1,2)

O uso de procedimentos invasivos é um dos principais fatores extrínsecos de risco para infecção nos recém-nascidos de muito baixo peso. Entretanto, estes são essenciais ao suporte à vida destes pacientes.^(1,3,4) O rigor nas técnicas de execução destes procedimentos, a observância dos padrões de assepsia, aliados ao quantitativo adequado de profissionais na assistência, necessitam ser considerados nas práticas das unidades de terapia intensiva neonatal (UTIN).⁽⁴⁾ Nesse sentido, o acesso à rede vascular do RNMBP através de cateteres centrais e a ventilação pulmonar mecânica, necessários para o suporte à vida dos pré-termo, vêm sendo considerados os principais responsáveis pela ocorrência de infecção relacionada à assistência à saúde (IRAS) com altas taxas nas UTIN.^(1,5-8)

A *sepse* neonatal é definida como resposta sistêmica à infecção caracterizada por uma síndrome clínica com diversas manifestações.^(9,10) Pode ser classificada como precoce (de provável origem materna ocorrendo sintomas dentro das primeiras 48h de vida) e tardia (de provável origem hospitalar).⁽⁹⁾ Seu diagnóstico se dá pela presença de pelo menos um sintoma que esteja em três dos seguintes itens: 1) Apnéia, bradipnéia, gemência, taquipnéia, retrações esternais e subcostais, batimento de asas de nariz e cianose; 2) Instabilidade térmica (hipotermia <36,5° e hipertermia >37,5°); 3) Hipotonia e convulsões; 4) Irritabilidade e hipoatividade/letargia; 5) Sintomas gastrintestinais, como distensão abdominal, vômito, resíduo gástrico e dificuldade de aceitação alimentar; 6) Icterícia idiopática; 7) Palidez

cutânea, pele fria, sudorética, hipotensão e tempo de enchimento capilar superior a três segundos; 8) Intolerância à glicose; 9) Sinais de sangramento com quadro sugestivo de coagulação intravascular disseminada; 10) Avaliação subjetiva: Recém-nascido que “não parece bem”.⁽⁹⁾

Assim, há necessidade de estudos que tenham como propósito correlacionar os procedimentos assistenciais com a ocorrência de *sepse* neonatal, o que poderia contribuir para o aprimoramento da assistência. O objetivo deste estudo foi correlacionar os procedimentos assistenciais invasivos realizados nos recém-nascidos de muito baixo peso com a ocorrência de *sepse* neonatal.

Métodos

Estudo quantitativo de coorte retrospectivo, longitudinal, realizado por meio de pesquisa de dados secundários em um hospital universitário federal do município de Niterói, Estado do Rio de Janeiro, Brasil. A coleta de dados ocorreu no período de novembro de 2013 a novembro de 2014 e sistematizada no arquivo médico, utilizando-se os prontuários dos recém-nascidos de muito baixo peso e na Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) com as fichas de vigilância epidemiológica.

A unidade neonatal do hospital é constituída por uma unidade de terapia intensiva neonatal com sete leitos e pela unidade intermediária neonatal (UIN) com oito leitos. Durante os anos de abrangência do estudo ocorreu um total de 486 internações na unidade, conforme registro no sistema de gerenciamento de internações. Como instituição de referência para a gestão de risco, os recém-nascidos comumente necessitam de cuidado intensivo por apresentar prematuridade, baixo peso ao nascer, malformação ou comprometimentos associados a alterações obstétricas apresentadas por suas mães, o que acarreta prolongada permanência na UTIN até que apresentem condições de alta domiciliar. Este fato resulta em baixa rotatividade e conseqüente pequeno número de internações na unidade.

Participaram do estudo todos os recém-nascidos de muito baixo peso (peso entre 1.000g-1.500g in-

clusive) admitidos nos anos de 2008 -2012 e registrados no *Nosocomial Infection Surveillance System* (NISS) da CCIH com diagnóstico de *seps* neonatal. Todos os RNMBP apresentaram *seps*. Esses critérios resultaram em amostra em quarenta e nove recém-nascidos. O sistema NISS foi criado nos Estados Unidos da América na década de 70, pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), objetivando a formação de um banco de dados nacional e de notificação voluntária que garantiria o controle de infecções nos hospitais participantes.⁽¹¹⁾

Foram critérios de inclusão: peso entre 1.000 e 1.500g; registro no NISS da CCIH por ter apresentado *seps* neonatal; ter nascido no hospital local do estudo no período entre 2008 - 2012; ter sido submetido a procedimento assistencial invasivo na sala de parto e/ou unidade de terapia intensiva neonatal; ter sido admitido na UTIN imediatamente após o parto. Foram critérios de exclusão: RNMBP transferidos, oriundos de outras unidades hospitalares; ter sido admitido na UIN ou no Alojamento Conjunto (AC) logo após o parto, antes da UTIN.

Os procedimentos assistenciais invasivos estudados foram: Cateterismo Umbilical Arterial e Venoso, Cateter Central de Inserção Periférica (PICC), Acesso Venoso Periférico, Intubação Orotraqueal e Cateterismo Vesical. A seleção foi baseada em Manual específico da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e associam-se às definições de infecção neonatal por topografia, detalhadas nesse Manual, compreendendo: Infecções Primárias de Corrente Sanguínea clínica e com confirmação microbiológica, IRAS do Trato Respiratório, Infecções do Sistema Nervoso Central, Infecções do Trato Urinário e Infecção do Sistema Gastrointestinal.⁽⁹⁾

Para tratamento dos dados foi utilizado o programa estatístico *Stata* versão 6.0 (*StataCorp*). Na análise bivariada das características dos recém-nascido e a ocorrência de *seps*, foi feita comparação da diferença das médias (teste de *Mann-Whitney*) e das frequências (teste do qui quadrado), tendo como desfecho a presença ou não de *seps* neonatal. Na análise bivariada dos procedimentos invasivos realizados nos recém-nascidos e a ocorrência de *seps*, foi feita comparação da diferença das frequências (teste qui-quadrado). Foi realizada análise multiva-

riada (Regressão Logística). As variáveis independentes foram: as características dos recém-nascidos de muito baixo peso e os procedimentos invasivos. A variável dependente foi a ocorrência de *seps* precoce ou tardia. Todas as variáveis com significância de $p < 0.20$ na análise bivariada foram candidatas a compor o modelo de regressão logística. Permaneceram no modelo as variáveis com valor de $p < 0,10$.

Foi definida, de acordo com a ANVISA, a *Seps* Neonatal Precoce de provável origem materna como aquela que ocorre dentro das primeiras 48h de vida e relacionada com fatores maternos, gestacionais e periparto e a *Seps* Neonatal Tardia como o processo infeccioso que se manifesta no recém-nascido após 48h de vida.⁽⁹⁾ Os RNMBP estudados foram divididos em três grupos: os que desenvolveram apenas episódio de *seps* precoce, os que apresentaram apenas a *seps* tardia e aqueles que apresentaram os dois episódios - tanto de *seps* precoce como de tardia. Para as comparações, o grupo de *seps* precoce foi separado dos demais (tardia e precoce e tardia), uma vez que os procedimentos sabidamente interferem na ocorrência de *seps* tardia e não na precoce.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Antônio Pedro, Universidade Federal Fluminense e foi registrado na Plataforma Brasil sob o número do Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) 13565613.9.0000.5243.

Resultados

Os quarenta e nove (49) recém-nascidos de muito baixo peso do estudo foram classificados de acordo com o tipo de *seps* desenvolvida: *Seps* Precoce, com frequência de 71,4% (n=35), *Seps* Precoce e Tardia, com 16,3% (n=8) e Tardia, com 12,2% (n=6).

As características dos RNMBP e a ocorrência de *seps* estão apresentadas na tabela 1. Estes foram distribuídos em dois grupos, de acordo com a *seps* que apresentaram: *seps* precoce ou outra (incluindo neste grupo os que apresentaram apenas a *seps* tardia, e os que apresentaram ambas - a precoce e a tardia). A *seps* precoce apresentou n=35 e outra (tardia ou ambas) n= 14.

Tabela 1. Características dos recém-nascidos de acordo com diagnóstico de *sepse* (precoce x outras)

Característica	Sepse precoce (n=35)	Outras sepse* (n=14)	p-value
Idade gestacional (semanas) Média	30	30	0,75†
Peso de nascimento (gramas) Média	1.160	1.060	0,03†
Gênero feminino (n)	19	8	0,85#
Parto cesáreo (n)	27	10	0,67#
Adequado para a idade gestacional (n)	27	9	0,35#
Óbito (n)	3	2	0,55#

**sepse* precoce e tardia e *sepse* tardia; †teste de Mann-Whitney; #teste do qui-quadrado

A tabela 2 mostra a relação entre os procedimentos assistenciais invasivos realizados e a ocorrência de *sepse*. A aspiração de vias aéreas superiores (AVA) ocorreu em trinta e quatro RN (69%) e a intubação orotraqueal (IOT) em quatorze (28%), ambos na sala de parto. IOT na UTIN foi realizada em dezoito (37%) recém-nascidos, o cateterismo umbilical arterial em cinco (10%), o cateterismo umbilical venoso em treze (26%), o cateter central de inserção periférica (PICC) em quarenta (81%), o acesso venoso periférico em quarenta e três (88%) e o cateterismo vesical de demora em apenas um (2%) RN.

Tabela 2. Procedimentos assistenciais invasivos realizados nos recém-nascidos de acordo com diagnóstico de *sepse* (precoce x outra)

Característica	Sepse precoce (n=35)	Outra sepse* (n=14)	p-value#
Aspiração da VA na sala de parto	26	8	0,24
Entubação traqueal na sala de parto	9	5	0,48
Entubação traqueal na UTI	11	7	0,22
Cateter umbilical arterial	2	3	0,10
Cateter umbilical venoso	9	4	0,83
Uso de PICC	27	13	0,20
Acesso venoso periférico	30	13	0,05

**sepse* precoce e tardia e *sepse* tardia; #teste do qui-quadrado; Cateter Central de Inserção Periférica (PICC); Unidade de Terapia Intensiva (UTI)

O peso de nascimento, cateter umbilical arterial e acesso venoso periférico foram selecionados para a construção de um modelo de regressão logística ajustada para a idade gestacional e gênero. Os resultados desta regressão podem ser analisados na tabela 3.

Tabela 3. Modelo de regressão logística dos fatores associados à ocorrência de *sepse* tardia ou ambas - precoce e tardia

Variáveis	Odds Ratio	p-value	IC 95%
Peso de nascimento (gramas)	1.00	0,046	1.000143 - 1.016384
Cateter umbilical arterial	8.52	0,078	1.087546 - 92.26034

Modelo ajustado para idade gestacional e gênero

Discussão

A *sepse* neonatal é citada como a topografia mais incidente da Infecção Relacionada à Assistência à Saúde notificada.^(12,13) No período de cinco anos que o estudo abrangeu, a *sepse* precoce de provável origem materna, destacou-se pela maior frequência com n=35, sendo citada em outros estudos como um dos diagnósticos mais comumente feitos na unidade de terapia intensiva neonatal e provavelmente relacionada à deficiências na assistência pré-natal.^(9,13,14) Não há evidência epidemiológica neste estudo e nem na literatura que suporte o aumento do risco de *sepse* tardia seguido de *sepse* precoce nos recém-nascidos sobreviventes e comparados àqueles que não apresentaram *sepse* precoce, apesar de terem apresentado maior tempo de hospitalização, necessidade de procedimentos assistenciais invasivos para tratamento da infecção e maior risco de morte.⁽¹⁵⁾

Dentre os recém-nascidos que desenvolveram infecção de origem hospitalar, os que tiveram apenas episódio de *sepse* tardia apresentaram n= 6, e os que desenvolveram apresentaram a *sepse* tardia já tendo desenvolvido episódio de *sepse* precoce (desenvolveram ambas - precoce e tardia) n= 8, totalizando quatorze (14) RN com notificação de episódio de *sepse* tardia, resultado bem menor que o quantitativo da *sepse* precoce.

Este achado difere do comumente mostrado em vários estudos que analisam ocorrência de infecção nas UTIN, nos quais as taxas de *sepse* tardia normalmente são mais elevadas e os recém-nascidos de muito baixo peso acometidos necessitam comumente de maior tempo de hospitalização e mais procedimentos invasivos, resultando em aumento na incidência de complicações como broncodisplasia e hemorragia intracraniana.^(5,7,16,17) Na UTIN onde se desenvolveu o estudo, a *sepse* tardia mostrou menor expressividade.

Entretanto, independente da frequência de ocorrência de infecções relacionadas à assistência à saúde dos RN, os procedimentos assistenciais invasivos continuam sendo importantes causadores de quebra de barreira facilitando a invasão de agentes patogênicos.⁽¹⁸⁾ Acessos venosos são referenciados com destaque como IRAS e associação com casos de *sepse*.^(4,12,16-18) Neste estudo, o peso de nascimento (p= 0,03), acesso venoso periférico (p= 0,05) e cateter umbilical arterial

($p=0,10$) mostraram maior significância, com $p<0,20$, compondo o modelo de regressão logística ajustado à idade gestacional e gênero. Porém, permaneceram no modelo final como fatores independentes o peso de nascimento e o cateter umbilical arterial, este como importante determinante na ocorrência de *seps*e tardia.

O peso de nascimento é forte fator associado ao risco de *seps*e em pré-termo pela imaturidade imunológica peculiar, sendo inversamente proporcional.^(4,7,16,19) Neste estudo houve forte associação e maior risco para *seps*e.

O estudo⁽¹³⁾ que observou a *seps*e como a principal notificação, mostra que a infecção prevalente associada a dispositivos invasivos é aquela ligada ao cateter venoso central, tendo o cateter umbilical elevada densidade de incidência. O RNMBP em uso de nutrição parenteral, em grande exposição ao ambiente da UTIN, à colonização da porção distal do cateter não inserido provocada pela manipulação dos profissionais da equipe de saúde e pelo contato com a microbiota da própria pele, constituem importantes fatores de risco já citados por vários estudos que observaram taxas elevadas de infecções sanguíneas associadas a cateteres venosos centrais.^(4,8,13,17-19)

Neste estudo, o cateter umbilical arterial apresentou associação oito vezes e meia maior à ocorrência de *seps*e tardia, corroborando outros estudos de associação entre infecção de origem hospitalar com cateteres venosos.^(17,19) As infecções sanguíneas relacionadas ao uso de cateter venoso são relatadas como as mais comuns nas UTIN e são, em grande parte, resultado de falha na técnica, tanto na instalação quanto no cuidado do local de inserção e manuseio do cateter.⁽²⁰⁾

Ocorrência de *seps*e neonatal tardia e sua relação com o ambiente da UTIN e os procedimentos invasivos aos quais os RN são submetidos, têm sido amplamente discutidos em estudos realizados nos grandes centros do país e a nível internacional.^(5,7,8,17,19,21) Esta preocupação busca melhoria na qualidade da assistência ao pré-termo de baixo peso com redução nas sequelas ocasionadas pelos agravos clínicos provocados pelos intensos processos de infecção e das taxas de óbito.

É de responsabilidade de toda equipe de saúde a prevenção de IRAS na assistência desempenhada na UTIN. Medidas de prevenção e controle empregadas continuamente reduzem as chances de con-

taminações. A implementação de um “*bundle* de cuidados na UTIN”, tem se mostrado uma estratégia eficaz, através de um grupo de intervenções baseadas em evidências e em recomendações de manuais, com abordagem multifacetada, para reduzir a incidência de *seps*e associada aos cuidados de saúde.

⁽²¹⁾ Além disso, a educação intensiva e continuada de toda equipe de saúde reduz efetivamente as IRAS⁽²²⁾ contribuindo para que ocorra a melhoria dos indicadores de saúde neonatal.

Conclusão

Independente do total de infecções tardias na unidade de terapia intensiva neonatal, a rotina de cuidados prestados aos recém-nascidos, dependentes de terapia intensiva, necessita atenção na prevenção de infecções e controle do ambiente e da prática dos profissionais da equipe de saúde.

Em especial, os acessos vasculares alcançaram maiores frequências, necessitando grande rigor no controle de infecções originadas em sua prática rotineira. A sistematização da assistência na prevenção e controle de infecções relacionadas a saúde poderia ser atendida com o “*bundle* de cuidados” como tecnologia na assistência ao recém-nascido, aliada à prática continuada de educação em serviço. Dessa forma, o aprimoramento da qualidade reduziria as taxas de infecções contribuindo para a sobrevivência dos recém-nascidos de muito baixo peso. Contudo, os benefícios são para o RN, sua família, equipe de saúde da UTIN e instituição, com uma internação menos estressante e redução nos gastos com terapias contra graves infecções.

Agradecimentos

À Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ) pelo custeio da tradução do artigo.

Colaborações

Medeiros FVA, Alves VH, Valete COS, Paiva ED e Rodrigues DP declaram que contribuíram com a concepção do projeto, interpretação dos dados, revisão crítica relevante do conteúdo intelectual e aprovação da versão final a ser publicada.

Referências

1. Aguiar CR. O Recém-nascido de Muito Baixo Peso. 2a ed. São Paulo: Atheneu; 2010.
2. Diniz LM, Figueiredo BC. The newborn's immune system. *Rev Med Minas Gerais*. 2014; 24(2): 233-40.
3. Chermont AG, Rodrigues RA, Praxedes FB, Monma CA, Pinheiro RE, Nascimento LC. Candidemia em unidade materno infantil de referência: aspectos clínico-epidemiológicos e fatores de risco em prematuros com peso inferior a 1.500 g. *Rev Pan-Amaz Saude*. 2015; 6(4): 35-8.
4. Nagata E, Brito ASJ, Matsuo T. Nosocomial infections in a Brazilian neonatal intensive care unit: a 3-year cohort study. *J Infect Control*. 2015; 4(1): 1-5.
5. Romanelli RM, Anchieta LM, Mourão MV, Campos FA, Loyola FC, Mourão PH, et al. Risk factors and lethality of laboratory-confirmed bloodstream infection caused by non-skin contaminant pathogens in neonates. *J Pediatr (Rio J)*. 2013; 89(2):189-96.
6. Silveira RC, Giacomini C, Procianny RS. Neonatal sepsis and septic shock: concepts update and review. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2010; 22(3):280-90.
7. Freitas BA, Peloso M, Manella LD, Franceschini SC, Longo GZ, Gomes AP, et al. Late-onset sepsis in preterm children in a neonatal intensive care unit: a three-year analysis. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2012; 24(1):79-85.
8. Stocco JG, Crozeta K, Taminato M, Danski MT, Meier MJ. Evaluation of the mortality of neonates and children related to the use of central venous catheters: a systematic review. *Acta Paul Enferm*. 2012; 25(1): 90-5.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Critérios diagnósticos de infecção relacionada à assistência à saúde - neonatologia [internet]. Brasília (DF): MS; 2013 citado 2015 Jun 16]. Disponível em: <http://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/images/documentos/livros/Livro3-Neonatologia.pdf>.
10. Wynn JL, Wong HR, Shanley TP, Bizzarro MJ, Saiman L, Polin RA. Time for a neonatal-specific consensus definition for sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2014; 15(6):523-8.
11. Rangel R. Comissão Nacional de Controle das IRAS/ANVISA. Monitoramento de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde - IRAS [Internet]. Rio de Janeiro (RJ); 2014 [citado 2015 Jun 16]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/5209fb8043ec44cfacd2ee6b7f09096f/Monitoramento+de+IRAS+-+Dra+Rosana+M+Rangel.pdf?MOD=AJPERES>.
12. Ferreira J, Bouzada MC, Jesus LA, Cortes MC, Armond GA, Clemente WT, et al. Evaluation of national health-care related infection criteria for epidemiological surveillance in neonatology. *J Pediatr (Rio J)*. 2014; 90(4):389-95.
13. Romanelli RM, Anchieta LM, Mourão MV, Campos FA, Loyola FC, Jesus LA, et al. Notification of healthcare associated infections based on international criteria performed in a reference neonatal progressive care unit in Belo Horizonte, MG. *Rev Bras Epidemiol*. 2013; 16(1):77-86.
14. Polin RA. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2012; 129(5):1006-15.
15. Wunn JL, Hansen NI, Das A, Cotten CM, Goldberg RN, Sánchez PJ, et al. Early sepsis does not increase the risk of late sepsis in very low birth weight neonates. *J Pediatr*. 2013; 162(5): 942-8.
16. Hentges CR, Silveira RC, Procianny RS, Carvalho CG, Filipouski GR, Fuentefria RN, Fuentefria RN, et al. Association of late-onset neonatal sepsis with late neurodevelopment in the first two years of life of preterm infants with very low birth weight. *J Pediatr (Rio J)*. 2014; 90(1): 50-7.
17. Fernandes PC, Von Dolinger EJ, Abdallah VO, Resende DS, Filho PP, Brito VD. Late onset sepsis and intestinal bacterial colonization in very low birth weight infants receiving long-term parenteral nutrition. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011; 44(4): 447-50.
18. Rangel UV, Gomes Junior SC, Costa AM, Moreira ME. Variables associated with peripherally inserted central catheter related infection in high risk newborn infants. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2014; 22(5): 842-7.
19. Brito DV, Brito CS, Resende DS, Moreira ÓJ, Abdallah VO, Gontijo Filho PP. Nosocomial infection in a Brazilian neonatal intensive care unit: a 4-years surveillance study. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010; 43(6): 633-7.
20. Polin RA, Denson S, Brady MT. Strategies for prevention of health care-associated infection in the NICU. *Pediatrics*. 2012; 129(4): 1085-93.
21. Boghossian NS, Page GP, Bell EF, Stoll BJ, Murray JC, Cotten CM, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight Infants from singleton and multiple gestation births. *J Pediatr*. 2013; 162(6): 1120-4.
22. Resende DS, Moreira ÓJ, Brito DV, Abdallah VO, Gontijo Filho PP. Reduction of catheter-associated bloodstream infections through procedures in newborn babies admitted in a university hospital intensive care unit in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011; 44(6):731-4.